

M/S : médecine sciences



# Comment le dérèglement de la transcription peut être la cause d'avortements

## How transcriptional dysregulation can lead to abortions

Stéphane M. Caucheteux et Colette Kanellopoulos-Langevin

Volume 19, numéro 1, janvier 2003

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/000746ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)  
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Caucheteux, S. M. & Kanellopoulos-Langevin, C. (2003). Comment le dérèglement de la transcription peut être la cause d'avortements. *M/S : médecine sciences*, 19(1), 7–9.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

**é**rudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>



## RÉFÉRENCES

- Shivapurkar N, Harada K, Reddy J, et al. Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphomas. *Lancet* 2002; 359: 851-2.
- Vilchez RA, Madden CR, Kozinetz CA, et al. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2002; 359: 817-23.
- Carbone M, Pass HI, Rizzo P, et al. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994; 9: 1781-90.
- Butel JS, Lednicki JA. Cell and molecular biology of simian virus 40: implications for human infections and disease. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 119-34.
- Uchida S, Watanabe S, Aizawa T, et al. Polyoncogenicity and insulinoma-inducing ability of BK virus, a human papovavirus, in Syrian golden hamsters. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 119-26.
- Zu Rhein GM, Varakis JN. Perinatal induction of medulloblastomas in Syrian golden hamsters by a human polyoma virus (JC). *Natl Cancer Inst Monogr* 1979; 51: 205-8.
- Diamandopoulos GT. Leukemia, lymphoma, and osteosarcoma induced in the Syrian golden hamster by simian virus 40. *Science* 1972; 176: 173-5.
- Cicala C, Pompetti F, Carbone M. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *Am J Pathol* 1993; 142: 1524-33.
- Bergsagel DJ, Finegold MJ, Butel JS, et al. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors in childhood. *N Eng J Med* 1992; 326: 988-93.
- Martini F, Iaccheri L, Lazzarin L, et al. SV40 early region and large T antigen in human brain tumors, peripheral blood cells, and sperm fluids from healthy individuals. *Cancer Res* 1996; 56: 4820-5.
- Rizzo P, Carbone M, Fisher SG, et al. Simian virus 40 is present in most United States human mesotheliomas, but it is rarely present in non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1999; 116: 470S-3.
- Heinsohn S, Scholz RB, Weber B, et al. SV40 sequences in human osteosarcoma of German origin. *Anticancer Res* 2000; 20: 4539-45.
- Testa JR, Carbone M, Hirvonen A, et al. A multi-institutional study confirms the presence and expression of Simian virus 40 in human malignant mesotheliomas. *Cancer Res* 1998; 58: 4505-9.
- Strickler HD, The international SV40 working group. A multicenter evaluation of assays for detection of SV40 DNA and results in masked mesothelioma specimens. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10: 523-32.
- Hübner R, Van Marck E. Reappraisal of the strong association between simian virus 40 and human malignant mesothelioma of the pleura (Belgium). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 121-9.
- Pilatte Y, Vivo C, Renier A, et al. Absence of SV40 large T antigen expression in human mesothelioma cell lines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 788-93.
- Olin P, Giesecke J. Potential exposure to SV40 in polio vaccines used in Sweden during 1957: no impact on cancer incidence rates 1960 to 1993. *Dev Biol Stand* 1998; 94: 227-33.
- Strickler HD, Goedert JJ, Fleming M, et al. Simian virus 40 and pleural mesothelioma in humans. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1996; 5: 473-5.
- Ferber D. Monkey virus link to cancer grows stronger. *Science* 2002; 296: 1012-5.
- Rizzo P, Di Testa H, Powers A, et al. Unique strains of SV40 in commercial poliovaccines from 1955 not readily identifiable with current testing for SV40 infection. *Cancer Res* 1999; 59: 6103-8.

## NOUVELLE

### Comment le dérèglement de la transcription peut être la cause d'avortements

Stéphane M. Caucheteux, Colette Kanellopoulos-Langevin

> Les cellules eucaryotes assurent la transcription des ARN grâce à trois polymérases spécialisées alors que les archéobactéries n'en possèdent qu'une seule. Dans tous les cas, c'est la même protéine, la *TATA-box-binding protein* ou TBP, qui permet l'initiation de la transcription. La protéine TBP est extrêmement bien conservée depuis les archéobactéries jusqu'aux eucaryotes supérieurs. Au cours de la phylogenèse, à partir d'un ancêtre des vertébrés tétra-

podes, elle a acquis un domaine N-terminal supplémentaire qui participe à l'évolution et au raffinement des complexes de la machinerie transcriptionnelle dans les organismes multicellulaires. L'équipe de E.E. Schmidt a voulu déterminer la fonction de ce domaine N-terminal. En utilisant les techniques de recombinaison homologue chez la souris, 111 des 135 acides aminés de

cette région spécifique des vertébrés ont été éliminés, créant des souris *tbp<sup>ΔN</sup>* qui possèdent ainsi une TBP proche de celle des archéobactéries.

Régulations immunitaires et développement, Institut Jacques Monod, Cnrs UMR 7592, Universités Paris 6 et 7, 2, place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05, France.

Il est surprenant de constater que cette délétion n'altère ni les étapes précoces du développement, ni l'organogénèse. Pourtant, la survie des embryons est affectée dans les jours qui suivent l'organogénèse. En effet, les résultats indiquent que plus de 97 % des embryons homozygotes pour cette délétion et 30 % des embryons hétérozygotes ne peuvent se développer au-delà de la moitié de la gestation. Un certain nombre d'animaux homozygotes et hétérozygotes pour l'allèle *tbp<sup>ΔN</sup>* peuvent cependant

naître et survivre au-delà du sevrage. Dans ce cas, ils sont sains et fertiles à l'âge adulte.

Aucun défaut cellulaire ou tissulaire n'est observé chez les embryons porteurs de  $tbp^{\Delta N}$ . Dans seulement 25 % des cas, le placenta des embryons homozygotes mutants présente des altérations histologiques: les circulations sanguines fœtales et maternelles sont mélangées, et des caillots de sang maternel se forment. De plus, les cellules géantes du trophoblaste montrent une activité de phagocytose excessive par rapport à la normale. Ces données ont conduit les auteurs à postuler que la mort des embryons était due à des défauts du placenta. Pour valider cette hypothèse, ils ont créé des chimères par agrégation dans lesquelles des embryons diploïdes mutants  $tbp^{\Delta N}$  au stade morula sont fusionnés avec des embryons sauvages tétraploïdes de même stade puis réimplantés chez une mère porteuse. Dans les chimères, les cellules tétraploïdes ne participent qu'à la formation des annexes extra-embryonnaires dont le placenta, alors que les embryons ne sont formés que par des cellules diploïdes mutantes. Dans ces cas de chimères, tous les embryons survivent. Il semble donc que la portion N-terminale de la TBP est seulement nécessaire aux étapes précoces du développement du placenta, ou à son bon fonctionnement.

Les auteurs ont ensuite utilisé des souris dont les gènes  $rag1$  ou  $\beta 2-m$  ont été inactivés. L'inactivation du gène *Rag* codant pour la recombinase indispensable au réarrangement du récepteur pour l'antigène des lymphocytes T et B entraîne l'absence de cellules T et B matures fonctionnelles et donc un déficit immunitaire sévère. Les souris  $\beta 2-m^{-/-}$  n'ont pas de  $\beta 2$ -microglobuline ( $\beta 2-m$ ), petite protéine qui s'associe à une chaîne  $\alpha$  transmembranaire pour former les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Parmi celles-ci, on distingue des molécules très polymorphes (classe Ia) qui présentent une grande variété de peptides aux lymphocytes T, et des molécules peu (ou pas) polymorphes

(classe Ib). D'autres molécules homologues dites *class I-like* ne font pas partie du CMH mais possèdent une structure très proche et sont associées à la  $\beta 2-m$ . Toutes ces molécules sont absentes de la surface des cellules des souris  $\beta 2-m^{-/-}$ .

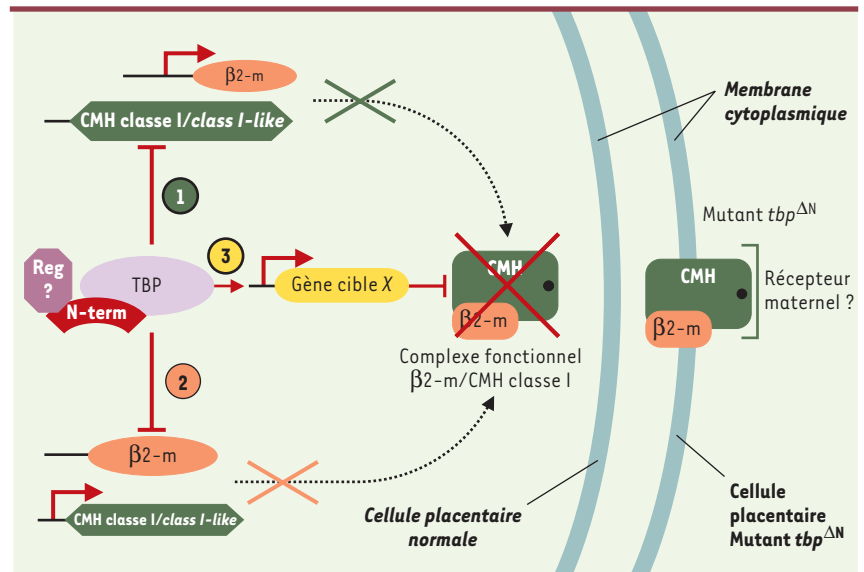
Tous les embryons  $tbp^{\Delta N/\Delta N}$  survivent chez une mère immunodéficiente  $rag1^{-/-}$ . La moitié des embryons [ $tbp^{\Delta N/\Delta N}$ ,  $\beta 2-m^{-/-}$ ] est protégée chez une mère immunocompétente.

Ainsi, les avortements caractéristiques des femelles  $tbp^{\Delta N/\Delta N}$  ne se produisent que si les lymphocytes maternels expriment normalement le récepteur de l'antigène et sont fonctionnels; ceux-ci reconnaîtraient une molécule du placenta dont l'expression requiert la  $\beta 2-m$ , et qui ne s'exprimerait que chez les embryons ayant une mutation de TBP (Figure 1). Cette interaction dépendrait, au moins partiellement, de l'expression de la  $\beta 2-m$  chez le fœtus,

puisque la moitié des embryons [ $tbp^{\Delta N/\Delta N}$ ,  $\beta 2-m^{-/-}$ ] est protégée. La reconnaissance de cette molécule par les lymphocytes T, B ou NKT (*natural killer T cells*) activerait un rejet maternel.

Les cellules NKT, récemment décrites, ont une activité cytolytique spontanée comme les cellules NK mais portent aussi un récepteur pour l'antigène comparable à celui des lymphocytes T. Contrairement aux cellules NK, ces cellules sont absentes chez les souris  $rag1^{-/-}$ .

De nombreuses molécules qui s'associent à la  $\beta 2-m$  pourraient intervenir dans ce rejet. Les molécules du CMH de classe Ia ne sont pas de bonnes candidates: en effet, ces molécules sont très faiblement exprimées dans l'embryon et sont normalement absentes du placenta de souris [3, 4]. À des stades précoces du développement, leur expression forcée par transgénèse est létale pour le fœtus, même en



**Figure 1. Modèles de l'implication de TBP dans la régulation de l'expression des gènes de classe I du CMH ou class I-like.** Les trois hypothèses formulées par les auteurs sont résumées sur ce schéma. Chacune dépend d'un élément régulateur associé au complexe de transcription fixé à la TATA box. Selon les deux premières hypothèses, cet élément régulateur agirait comme un répresseur empêchant soit la transcription du gène de la  $\beta 2-m$ , soit celle des chaînes lourdes des gènes de classe I du CMH ou *class I-like*. Dans ces deux cas, le gène non réprimé peut s'exprimer mais ne peut former de complexe fonctionnel à la membrane (modèles 1 et 2). Dans le troisième modèle, le complexe  $\beta 2-m$ /CMH peut se former mais un autre gène, réglé positivement par la TBP, peut bloquer l'expression d'une molécule fonctionnelle de CMH (modèle 3). Dans chacune de ces hypothèses, la délétion du domaine N-terminal de la TBP peut permettre l'expression d'un complexe fonctionnel à la surface des cellules du placenta.



l'absence de différences antigéniques entre la mère et le fœtus. En outre, leur expression ectopique dans le placenta n'entraîne pas de rejet [5, 6]. Parmi les autres molécules *class-I like* associées à la  $\beta$ 2-microglobuline, celles codées par le locus CD1 comprennent au moins 5 isotypes, peu polymorphes, capables de présenter aux lymphocytes T des antigènes de type glycolipidique. Une des molécules CD1 dont l'expression a été détectée dans une lignée tumorale de placenta humain pourrait être responsable du rejet observé chez les embryons mutants, en activant des cellules T ou NKT maternelles.

Cependant, plusieurs points de l'article semblent contredire l'hypothèse d'un rejet immunitaire classique par les lymphocytes T ou B. En effet, on n'observe pas l'infiltration leucocytaire généralement associée à une telle réponse, ces « rejets » se produisent en l'absence de différences antigéniques identifiées entre la mère et le fœtus et surtout, il n'y a pas de mémoire immunitaire même après plusieurs gestations. Les auteurs en concluent qu'il est peu vraisemblable que ce phénomène fasse intervenir des mécanismes immunitaires adaptatifs mettant en jeu des cellules T ou B conventionnelles, spécifiques d'antigènes. Une réponse aussi rapide suggère plutôt qu'une molécule *class I-like*

associée à la  $\beta$ 2-m serait reconnue par des cellules de type NKT, ce qui expliquerait aussi l'absence de mémoire immunitaire, puisque ces effecteurs produisent une réponse « innée » quasi immédiate mais dépourvue de spécificité et de mémoire. Les auteurs proposent ainsi trois mécanismes hypothétiques de régulation de l'expression des molécules de classe I, ou de l'un de leurs homologues, à la surface des cellules du placenta (Figure 1). Ces données suggèrent que des molécules associées à la  $\beta$ 2-m, mais encore non identifiées, jouent un rôle important dans les interactions fœto-

maternelles. Elles soulignent aussi l'étonnante complexité du fonctionnement, encore mal connu, du placenta.

L'intérêt de ces observations surprenantes réside également dans les nombreuses questions qu'elles suscitent: le caractère stochastique des avortements, qui ne touche pas 100 % des fœtus, reste à élucider, de même que la fonction de ce domaine N-terminal de TBP chez les vertébrés sans placenta tels que le poisson-zèbre, le xénope ou l'ornithorhynque. ♦

**How transcriptional dysregulation can lead to abortions**

## RÉFÉRENCES

1. Hashimoto S, Fujita H, Hasegawa S, Roeder RG, Horikoshi M. Conserved structural motifs within the N-terminal domain of TFIID tau from *Xenopus*, mouse and human. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 3788.
2. Hobbs NK, Bondareva AA, Barnett S, Capecchi MR, Schmidt EE. Removing the vertebrate-specific TBP N terminus disrupts placental beta2m-dependent interactions with the maternal immune system. *Cell* 2002; 110: 43-54.
3. Jaffe L, Robertson EJ, Bikoff EK. Distinct patterns of expression of MHC class I and beta 2-microglobulin transcripts at early stages of mouse development. *J Immunol* 1991; 147: 2740-9.
4. Drezen JM, Babinet C, Morello D. Transcriptional control of MHC class I and beta 2-microglobulin genes *in vivo*. *J Immunol* 1993; 150: 2805-13.
5. Ait-Azzouzene D, Langkopf A, Cohen J, Bleux C, Gendron MC, Kanellopoulos-Langevin C. Selective loss of mouse embryos due to the expression of transgenic major histocompatibility class I molecules early in embryogenesis. *Mol Reprod Dev* 1998; 50: 35-44.
6. Ait-Azzouzene D, Caucheteux S, Tchong F, et al. Transgenic major histocompatibility complex class I antigen expressed in mouse trophoblast affects maternal immune B cells. *Biol Reprod* 2001; 65: 337-44.
7. Dang Y, Beckers J, Wang CR, Heyborne KD. Natural killer 1.1(+) alpha beta T cells in the periimplantation uterus. *Immunology* 2000; 101: 484-91.

## NOUVELLE

### Les gènes OAS et la sensibilité au virus du Nil occidental

Jean-Louis Guénet, Philippe Desprès

Institut Pasteur,  
25, rue du Docteur Roux,  
75015 Paris, France.

► Les flavivirus (famille *Flaviviridae*) sont des arbovirus (*arthropod-borne virus*) véhiculés principalement par les moustiques ou les tiques hématophages. Ce sont de petits virus enveloppés ayant pour génome un ARN simple brin, linéaire, de polarité positive et infectieux. Ces virus se répli-

quent dans le cytoplasme des cellules infectées et les cellules cibles varient selon que l'hôte est invertébré ou vertébré et selon le type de flavivirus. Ainsi, DEN et FJ ont un tropisme viscéral et TBE, SLE, WN et JE ciblent le système nerveux central (voir encadré). Chez l'homme,

(→) m/s  
2002, n° 8-9,  
p. 816

les flavivirus sont responsables de fièvres hémorragiques ou de méningo-encéphalites mortelles. La fièvre jaune, la dengue (→) et l'encéphalite japonaise sont les principales flaviviroses tropicales. Les autres flaviviroses humaines d'importance sont l'encéphalite de